

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

BUNDESREPUBLIK

PCT/EP 99/02463

DEUTSCHLAND

073389

EP 99/2463



REC'D 29 JUN 1999

WIPO PCT

Bescheinigung

Herr Hassan Jomaa in Gießen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Verwendung von phosphororganischen Verbindungen zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen, die durch Parasiten hervorgerufen werden"

am 15. Juli 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole A 61 K und C 07 F der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 25. Mai 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Keller

Aktenzeichen: 198 31 637.2

A 916-1
06.90
11/98

EDV-4

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

M 12.06.99

Hassan Jomaa, Gießen

15256

Verwendung von phosphororganischen Verbindungen zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen, die durch Parasiten hervorgerufen werden

Die Erfindung betrifft die Verwendung von phosphororganischen Verbindungen sowie ihren Salzen und Estern zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen, die durch Parasiten hervorgerufen werden. Erfindungsgemäß umfassen die phosphororganischen Verbindungen Phosphinoylderivate, Phosphinsäurederivate und Phosphonsäurederivate.

Die Eignung einzelner dieser phosphororganischen Verbindungen sowie einiger ihrer Ester und Salze in Arzneimitteln ist bereits bekannt. So ist für Fosfonochlorin die antimikrobielle Wirksamkeit gegen Bakterien und für Foscarnet eine Wirkung gegenüber Viren beschrieben worden. Ferner wurde über die Eignung von Fosamin-ammonium und N,N-Dimethyl-(hydroxy-2-oxo-2-methoxy-ethyl)phosphonamid als Herbizid berichtet.

Überraschend zeigt diese Stoffgruppe eine antiparasitäre Wirkung gegen ein- und mehrzellige Parasiten, insbesondere gegen einzellige Parasiten (Protozoen), insbesondere gegen Erreger der Malaria und der Schlafkrankheit sowie der Chagaskrankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.

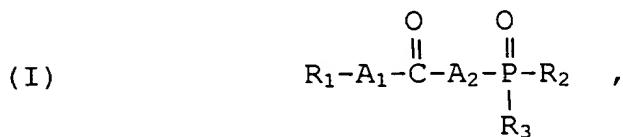
Die Verbindungen sind für die therapeutische und prophylakti-

schen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier geeignet, die durch Parasiten hervorgerufen werden. Die Verbindungen sind insbesondere als Malaria prophylaxe und als Prophylaxe der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose geeignet.

Ferner sind alle hier beschriebenen Verbindungen auch als Herbizide einsetzbar.

Die Erfindung betrifft die Verwendung dieser Verbindungen als Mittel gegen Infektionen durch Parasiten, sowie Verbindungen, die zur Bereitung von antiparasitär wirkenden Stoffen dienen. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel können einen oder mehrere Wirkstoffe aus der Gruppe der phosphororganischen Verbindungen, die Phosphinoylderivate, Phosphonsäurederivate und Phosphinsäurederivate sowie deren Ester und Salze umfassen, enthalten. Hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Amide, Ester, ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt.

Die erfindungsgemäß verwendeten phosphororganischen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (I):



R_1 wird aus der Gruppe ausgewählt, die aus H, einem substituierten und unsubstituierten Acyl, einem substituierten und un-

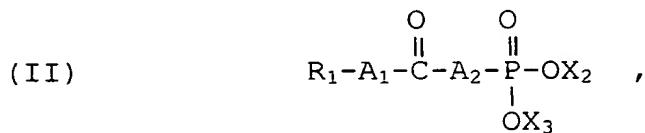
substituierten Alkyl, einem substituierten und unsubstituierten Hydroxalkyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkenyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkinyl, einem substituierten und unsubstituierten Aryl, einem substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl, einem substituierten und unsubstituierten Aralkyl, einem substituierten und unsubstituierten heterocyclischen Rest, Halogen und OX_1 besteht, wobei X_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, einem substituierten und unsubstituierten Acyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkyl, einem substituierten und unsubstituierten Hydroxalkyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkenyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkinyl, einem substituierten und unsubstituierten Aryl, einem substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl, einem substituierten und unsubstituierten Aralkyl, einem Silyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen besteht,

R_2 und R_3 können gleich oder verschieden sein und sind aus der Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff, einem substituierten und unsubstituierten Acyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkyl, einem substituierten und unsubstituierten Hydroxalkyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkenyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkinyl, einem substituierten und unsubstituierten Aryl, einem substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl, einem substituierten und unsubstituierten Aralkyl, einem substituierten und unsubstituierten heterocyclischen Rest, Halogen und OX_2 und OX_3 besteht, wobei X_2 und X_3 aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, einem Silyl, substituiertem und unsubstituiertem he-

terocyclischem Rest, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und A_1 und A_2 , von denen eines oder auch beide wegfallen können, sind gleich oder verschieden und stehen für einen Alkylenrest, Alkenylenrest, einen Oxo-Rest, einen Hydroxyrest oder Oxo-hydroxyalkylenrest, wobei A_2 bevorzugt wegfällt.

Die Erfindung beinhaltet ebenfalls die pharmazeutisch akzeptablen Salze, Amide, Ester und Salze der Ester.

Die Phosphonsäurederivate der vorliegenden Erfindung erweisen sich als besonders geeignet. Sie werden durch die folgende Formel (II) wiedergegeben



wobei R_1 , X_2 , X_3 , A_1 und A_2 dieselbe Bedeutung wie in Formel (I) haben.

Besonders bevorzugte Phosphonsäurederivate sind Chlor-acetylphosphonsäure (Fosfonochlorin), Phosphonoameisensäure (Foscarnet), Phosphonoessigsäure, N,N-Dimethyl(1-hydroxy-2-oxo-2-methoxy-ethyl)-phosphonamid und 2-Hydroxy-2-hydroxy-methyl-3-oxo-butylphosphonsäure (Phosphonothrixin) und Ammonium-ethylcarbamoylphosphonat (Fosamin-ammonium).

Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:

„Acyl“ ist ein Substituent, der von einer Säure stammt, wie

von einer organischen Carbonsäure, Kohlensäure, Carbaminsäure oder der den einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure oder Imidsäure, oder von einer organischen Sulfonsäure, wobei diese Säuren jeweils aliphatische, aromatische und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen sowie Carbamoyl oder Carbamimidoyl.

Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

Als aliphatische Acylgruppen werden von einer aliphatischen Säure stammende Acylreste bezeichnet, zu denen die folgenden gehören:

Alkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.);

Alkenoyl (z. B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.);

Alkylthioalkanoyl (z.B. Methylthioacetyl, Ethylthioacetyl etc.)

Alkansulfonyl (z.B. Mesyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl etc.);

Alkoxy carbonyl (z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxy carbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl etc.);

Alkylcarbamoyl (z.B. Methylcarbamoyl etc.);

(N-Alkyl)-thiocarbamoyl (z.B. (N-Methyl)-thiocarbamoyl etc.);

Alkylcarbamimidoyl (z.B. Methylcarbamimidoyl etc.);

Oxalo;

Alkoxalyl (z.B. Methoxalyl, Ethoxalyl, Propoxalyl etc.).

Bei den obigen Beispielen für aliphatische Acylgruppen kann der aliphatische Kohlenwasserstoffteil, insbesondere die Alkylgruppe bzw. der Alkanrest, ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie Amino, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Hydroxy, Hydroxyimino, Carboxy, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy etc.), Alkoxycarbonyl, Acylamino (z.B. Benzyloxycarbonylamino etc.), Acyloxy (z.B. Acetoxy, Benzoxy etc.) und dergleichen; als bevorzugte aliphatische Acylreste mit solchen Substituenten sind z.B. mit Amino, Carboxy, Amino und Carboxy, Halogen, Acylamino oder dergleichen substituierte Alkanoyle zu nennen.

Als aromatische Acylreste werden solche Acylreste bezeichnet, die von einer Säure mit substituierter oder nicht substituierter Arylgruppe stammen, wobei die Arylgruppe Phenyl, Tollyl, Xylyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:

Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.);

Aralkanoyl (z.B. Phenylacetyl etc.);

Aralkenoyl (z.B. Cinnamoyl etc.);

Aryloxyalkanoyl (z.B. Phenoxyacetyl etc.);

Arylthioalkanoyl (z.B. Phenylthioacetyl etc.);

Arylaminoalkanoyl (z.B. N-Phenylglycyl, etc.);

Arensulfonyl (z.B. Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc.);

Aryloxycarbonyl (z.B. Phenoxy carbonyl, Naphthyl-oxycarbonyl etc.);

Aralkoxycarbonyl (z.B. Benzyloxycarbonyl etc.);

Arylcarbamoyl (z.B. Phenylcarbamoyl, Naphthylcarbamoyl etc.);

Arylglyoxyloyl (z.B. Phenylglyoxyloyl etc.).

Bei den vorstehenden Beispielen für aromatische Acylreste kann der aromatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Arylrest) und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Alkanrest) ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie solche, die als geeignete Substituenten für die Alkylgruppe bzw. den Alkanrest bereits angegeben wurden. Insbesondere und als Beispiel für bevorzugte aromatische Acylreste mit besonderen Substituenten werden mit Halogen und Hydroxy oder mit Halogen und Acyloxy substituiertes Aroyl und mit Hydroxy, Hydroxyimino, Dihalogenalkanoyloxyimino substituiertes Aralkanoyl angegeben sowie

Arylthiocarbamoyl (z.B. Phenylthiocarbamoyl etc.);

Arylcarbamimidoyl (z.B. Phenylcarbamimidoyl etc.).

Als heterocyclischer Acylrest wird ein Acylrest verstanden, der von einer Säure mit heterocyclischer Gruppe stammt; dazu gehören:

Heterocyclisches Carbonyl, bei dem der heterocyclische Rest ein aromatischer oder aliphatischer 5-bis 6-gliedriger Heterocyclus mit zumindest einem Heteroatom aus der Gruppe

Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ist (z.B. Thiophenyl, Furoyl, Pyrrolcarbonyl, Nicotinoyl etc.);

Heterocyclus-Alkanoyl, bei dem der heterocyclische Rest 5- bis 6-gliedrig ist und zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel aufweist (z.B. Thiophenyl-acetyl, Furylacetyl, Imidazolylpropionyl, Tetrazolylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl etc.) und der gleichen.

Bei den obigen Beispielen für heterocyclische Acylreste kann der Heterocyclus und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie die gleichen, die als geeignet für Alkyl- und Alkangruppen angegeben wurden.

„Alkyl“ ist ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkylrest mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen.

„Hydroxyalkyl“ ist ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkylrest mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, der mindestens eine Hydroxylgruppe, bevorzugt ein oder zwei Hydroxylgruppen aufweist.

Zu „Alkenyl“ gehören gerad- oder verzweigtkettige Alkenylengruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Vinyl, Propenyl (z.B. 1-Propenyl, 2-Propenyl), 1-Methylpropenyl, 2-Methylpropenyl, Butenyl, 2-Ethylpropenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Zu „Alkinyl“ gehören gerad- oder verzweigtkettige Alkenylengruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen.

Cycloalkyl steht vorzugsweise für ein ggfs. substituiertes C3-

C₇-Cycloalkyl; als mögliche Substituenten sind u.a. Alkyl, Alkenyl, Alkiny, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen geeignet.

Aryl ist ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, wie Phenyl, Naphthyl usw., der ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkyl, Alkenyl, Alkiny, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Zu „Aralkyl“ gehören Mono-, Di-, Triphenylalkyle wie Benzyl, Phenethyl, Benzhydryl, Trityl und dergleichen, wobei der aromatische Teil ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Zu „Alkylen“ gehören gerad- oder verzweigtkettige Alkylengruppen, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen und durch die Formel

- (C_nH_{2n}) -

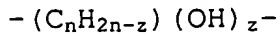
wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist, wie Methylen, Ethylen, Trimethylen, Methylethylen, Tetramethylen, 1-Methyltrimethylen, 2-Ethylethylen, Pentamethylen, 2-Methyltetramethylen, Isopropylethylen, Hexamethylen und dergleichen; bevorzugte Alkylenreste haben bis zu 4 Kohlenstoffatome und besonders bevorzugt werden Reste mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. Trimethylen.

Zu „Alkenylen“ gehören gerad- oder verzweigtkettige Alkenylengruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, die durch die Formel

- (C_nH_{2n-2}) -

wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 2 bis 9 ist, wie z.B. Vinylen, Propenylen (z.B. 1-Propenylen, 2-Propenylen), 1-Methylpropenylen, 2-Methylpropenylen, Butenyl, 2-Ethylpropenylen, Pentenyl, Hexenyl und dergleichen; besonders bevorzugt kann der Alkenylenrest bis zu 5 Kohlenstoffatome aufweisen und insbesondere 3 Kohlenstoffatome wie z.B. 1-Propenylen.

Zu „Hydroxyalkylen“ können gerad- oder verzweigtkettige Alkenreste gehören, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen, wobei mindestens ein ausgewähltes Kohlenstoffatom mit einer Hydroxygruppe substituiert ist; diese Reste können durch die Formel



wiedergegeben werden, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist und z eine ganze Zahl ist, für die $1 \leq z \leq n$ gilt. Zu geeigneten Beispielen für solche Hydroxyalkylengruppen gehören Hydroxymethylen, Hydroxyethylen (z.B. 1-Hydroxyethylen und 2-Hydroxyethylen), Hydroxytrimethylen (z.B. 1-Hydroxytrimethylen, 2-Hydroxytrimethylen und 3-Hydroxytrimethylen), Hydroxytetramethylen (z.B. 2-Hydroxytetramethylen), 2-Hydroxy-2-methyltrimethylen, Hydroxypentamethylen (z.B. 2-Hydroxypentamethylen), Hydroxyhexamethylen (z.B. 2-Hydroxyhexamethylen) und dergleichen. Besonders bevorzugt wird ein niederes Hydroxyalkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und insbesondere ein solches mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. 2-Hydroxytrimethylen.

Zu „Oxoalkylen“ können gerad- oder verzweigtkettige Alkenreste gehören, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen, wobei mindestens ein ausgewähltes Kohlenstoffatom mit einer Oxogruppe substituiert ist; diese Reste können durch die Formel

- $(\text{CH}_2)_n(\text{CO})_y$ -

wiedergegeben werden, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist und y eine ganze Zahl zwischen 1 und 8 ist, wobei $n + y \leq 9$ gilt.

Zu „Oxo-hydroxyalkylen“ gehören gerad- oder verzweigtkettige Alkylenreste, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen, wobei mindestens ein ausgewähltes Kohlenstoffatom mit einer Hydroxygruppe und mindestens ein ausgewähltes Kohlenstoffatom mit einer Oxogruppe substituiert ist; diese Reste können durch die Formel

- $(\text{C}_n\text{H}_{2n-z})(\text{OH})_z(\text{CO})_y$ -

wiedergegeben werden, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist und z eine ganze Zahl ist, für die $1 \leq z \leq n$ gilt, und y eine ganze Zahl zwischen 1 und 8 ist, für die $n + y \leq 9$ gilt.

Vorzugsweise können die Reste X_1 und X_2 so gewählt werden, daß Ester an der Phosphonogruppe bzw. Phosphinogruppe gebildet werden. Zu geeigneten Beispielen für solche Ester gemäß der Formeln (I) und (II) zählen geeignete Mono- und Diester, und zu bevorzugten Beispielen für solche Ester gehören Alkylester (z.B. Methylester, Ethylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, Isobutylester, Hexylester etc.);

Aralkylester (Benzylester, Phenethylester, Benzhydrylester, Tritylester etc.);

Arylester (z.B. Phenylester, Tolylester, Naphthylester etc.); Aroylalkylester (z.B. Phenacylester etc.); und Silylester (z.B. von Trialkylhalogensilyl, Dialkyldihalogensilyl, Alkyltrihalogensilyl, Dialkylarylhogensilyl, Trialkoxyhalogen-

12 - 12.106 - 99
silyl, Dialkylaralkylhalogensilyl, Dialkoxydihalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl etc.) und dergleichen.

Beim obigen Ester kann der Alkan- und/oder Arenteil wahlweise zumindest einen geeigneten Substituenten aufweisen wie Halogen, Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder dergleichen.

Bevorzugt sind X_2 und X_3 ein Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylen diamin oder Aminosäuren ableiten. D.h. es werden die Salzverbindungen der phosphororganischen Verbindungen mit organischen oder anorganischen Basen (z.B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, Triethylaminsalz, Ethanolaminsalz, Dicyclohexylaminsalz, Ethylen diaminsalz, N,N'-Dibenzylethylen diaminsalz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z.B. Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz etc.) und dergleichen gebildet.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen gemäß der Formeln (I), (II) oder (III) können in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz organischer oder anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Benzoesäure, etc. vorliegen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formeln (I), (II) oder (III) lassen beispielsweise für Doppelbindungen enthaltende oder chirale Gruppen R_1 , R_2 , R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , A_1 oder A_2 das Auftreten räumlicher Isomerer zu. Die erfindungsgemäßige Verwendung der Verbindungen umfaßt alle räumlichen Isomere sowohl als Reinstoffe als auch in Form ihrer Mischungen.

Die beschriebenen Verbindungen, d.h. die phosphororganischen

Verbindungen nach Formel (I), (II) und (III) und Ester und Amide derselben an der Phosphono- oder Phosphinogruppe sowie Salze derselben zeigen eine starke zytotoxische Wirksamkeit gegenüber ein- und mehrzelligen Parasiten, insbesondere gegenüber den Erregern der Malaria und der Schlafkrankheit. Demgemäß sind die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen für die Behandlung von Infektionskrankheiten brauchbar, die durch Parasiten bei Mensch und Tier verursacht werden. Die Verbindungen sind auch für den Einsatz zur Vorbeugung von Erkrankungen, die durch Parasiten hervorgerufen werden, insbesondere als Malaria prophylaxe und als Schlafkrankheitsprophylaxe geeignet.

Die erfindungsgemäßen phosphororganischen Verbindungen, hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Amide, Ester, ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt, können für die Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise analog zu bekannten antiparasitär wirkenden Mitteln (gemischt mit einem nicht toxischen pharmazeutisch akzeptablen Träger) zubereitet werden.

Zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Verbindungen gehören Salze, die die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formeln (I) und (II) in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz anorganischer oder organischer Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, p-Toluolsulfonsäure, bilden.

Pharmazeutisch besonders geeignet sind auch die Salze, die durch geeignete Auswahl von X_2 und X_3 gebildet werden, wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Ammoniumsalz, Ethanolaminsalz, Triethylaminsalz, Dicyclohexylaminsalz und Salze einer Aminosäure wie Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz.

Die pharmazeutisch wirksamen Mittel können in Form von pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten zubereitet werden. Dies bedeutet, daß die Zubereitung in Form einzelner Teile, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z. B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lösungen, Puder und Sprays genannt. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginat, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der

unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyethylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester (z. B. C14-Alkohol mit C16-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen

die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbesserte Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z. B. Saccharin, enthalten.

Die Wirkstoffe der Formeln (I) und (II) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I) und (II) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Ferner können die phosphororganischen Verbindungen in den

pharmazeutischen Mitteln in Kombination mit Sulfonamid, Sulfa-doxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxy-chloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Armesin, Te-tracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantil, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarba-zin, Piperazin, Pyrvinum, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol oder Suramin oder mehreren dieser Substanzen vorliegen.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensions für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophtalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die erfundungsgemäßen Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die

Wirkstoffe der Formel (I) und (II) in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 1000, vorzugsweise 5 bis 500 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 200, insbesondere 3 bis 100 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen können in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen bei Tieren zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden.

Beispiel 1

Test der Wirksamkeit der Substanzen gegen Malaria in vivo

Die verschiedenen Derivate wurden nach dem modifizierten Peters' Test getestet. Die Substanzen wurden dabei in einem Viertel der halblethalen Dosis (LD50) appliziert. Bei dem Versuchsansatz wurden zehn Mäuse mit Plasmodium vinckeii, dem Erreger der Mäusemalaria, infiziert. Nach Bestätigung der Infektion durch Blutuntersuchung erfolgte die Behandlung in vier Mäusen. Als Kontrolle dienten sechs Mäuse, die nicht behandelt wurden. Die Behandlung mit 1000 mg/kg/d Ameisensäurephosphonat

19-1006-99

(Foscarnet) über 4 Tage führte zu einer Abtötung der Parasiten im Blut der Mäuse. Die behandelte Gruppe war bereits nach einem Tag frei von lebenden Parasiten. Die Kontrollmäuse mußten am Tag 5 nach Infektion bei einer Parasitämie von > 80% getötet werden. Weitere Experimente zeigten eine Wirksamkeit von 400 mg/kg/d Phosphonoacetaten in Mäusen mit einer Parasitämie von 80%. Auch diese Mäuse waren nach 1 Tag frei von lebenden Parasiten.

Patentansprüche

1. Verwendung von phosphororganischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



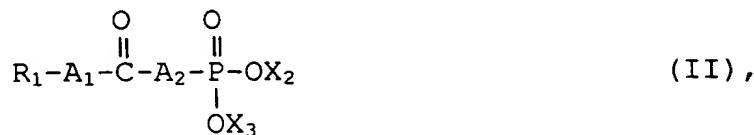
wobei R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, einem substituierten und unsubstituierten Acyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkyl, einem substituierten und unsubstituierten Hydroxyalkyl, einem substituierten und unsubstituiertem Alkenyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkinyl, einem substituierten und unsubstituierten Aryl, einem substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl, einem substituierten und unsubstituierten Aralkyl, einem substituierten und unsubstituierten heterocyclischen Rest, Halogen und OX_1 besteht,

wobei X_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, einem substituierten und unsubstituierten Acyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkyl, einem substituierten und unsubstituierten Hydroxyalkyl, einem substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkinyl, einem substituierten und unsubstituierten Aryl, einem substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl, einem substituierten und unsubstituierten Aralkyl, einem Silyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen besteht,

R₂ und R₃ gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, einem substituierten und unsubstituierten Acyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkyl, einem substituierten und unsubstituierten Hydroxyalkyl, einem substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkinyl, einem substituierten und unsubstituierten Aryl, einem substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl, einem substituierten und unsubstituierten Aralkyl, einem substituierten und unsubstituierten heterocyclischen Rest, Halogen und OX₂ und OX₃ besteht, wobei X₂ und X₃ aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, einem Silyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und A₁ und A₂, von denen eines oder auch beide wegfallen können, gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus einem Alkylenrest, Alkenylenrest, einem Oxoalkylen-Rest, einem Hydroxyalkylenrest und einem Oxo-hydroxy-alkylenrest besteht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amiden und Salze der Ester oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen, verursacht durch ein- oder mehrzellige Parasiten in Mensch und Tier.

Fr 22.12.1986

2. Verwendung von phosphororganischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Behandlung von Infektionen verursacht durch einzellige Parasiten.
3. Verwendung von phosphororganischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen verursacht durch Erreger der Malaria, der Schlafkrankheit, der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.
4. Verwendung von phosphororganischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Vorbeugung und Behandlung von Malaria, der Schlafkrankheit, der Chagas-Krankheit, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung durch die folgende Formel (II) wiedergegeben wird



wobei R_1 , X_2 , X_3 , A_1 und A_2 dieselbe Bedeutung wie in Formel (I) haben.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es

sich bei den Phosphonsäurederivate um Chlor-acetylphosphonsäure (Fosfonochlorin), Phosphonoameisensäure (Foscarnet), Phosphonoessigsäure, N,N-Dimethyl(1-hydroxy-2-oxo-2-methoxy-ethyl)-phosphonamid, 2-Hydroxy-2-hydroxy-methyl-3-oxo-butylphosphonsäure (Phosphonothrixin) oder Ammonium-ethylcarbamoylphosphonat (Fosamin-ammonium) handelt.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 in einem pharmazeutischen Mittel zur Behandlung parasitärer Infektionen, das einen wirksamen Gehalt an zumindest einer phosphororganischen Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger aufweist.
8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das pharmazeutische Mittel mindestens einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff enthält.
9. Verwendung nach einem der Ansprüche 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß das pharmazeutische Mittel außerdem eines oder mehrere Bestandteile der Gruppe aufweist, die aus Sulfonamid, Sulfa-doxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxy-chloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Armesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantil, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbazin, Piperazin, Pyrvinum, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol und Suramin besteht.

24 - 12.06.99

Zusammenfassung

Verwendung von phosphororganischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen verursacht durch Erreger der Malaria, der Schlafkrankheit, der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.

THIS PAGE BLANK (USPTO)